

Risiko for multipel sklerose i Oslos
populasjon avhenger av fødselskvartal, men
forholdet er ikke konstant gjennom tid

Forfatter: Sverre Holte Haug



Prosjektoppgave ved det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

09.03.2014

INNHold:

1	English abstract	3
2	Innledning	3
2.1	Epidemiologi	4
2.1.1	Prevalens	4
2.1.2	Kliniske typer	4
2.1.3	Kjønnratio	5
2.2	Etiologi	5
2.2.1	Genetikk	5
2.2.2	Miljøfaktorer	5
2.2.3	Breddegrader	6
2.2.4	Sollys og vitamin D	6
2.2.5	Fødselsmåned	6
3	Metode.....	7
3.1	Case innhenting.....	7
3.2	Kontrollpopulasjon.....	8
3.3	Beregninger.....	8
4	Resultater	8
4.1	Fødselsmåned og 30 års kohorter	8
4.2	Fødselskvartal og 30-års kohorter.	10
4.3	Fødselskvartal og klinisk fenotype.	10
4.4	Klinisk fenotype og 30-års kohorter.....	11
4.5	Fødselskvartal og kjønn.....	12
5	Diskusjon	13
5.1	MOB-effekten i Oslos MS-populasjon.....	13
5.2	Mulig forklaring.....	13
5.3	MOB-effekten er ikke konstant.....	14
5.4	MOB-effekten er avhengig av klinisk fenotype.....	14
5.5	MOB-effekten og kjønn.....	15
6	Konklusjon.....	15
7	Referanser	15

1 English abstract

BACKGROUND: Several studies analyzing the season of birth of multiple sclerosis (MS) patients have suggested birth in spring as a risk factor for MS.

OBJECTIVE: To determine if risk of MS in Oslo is associated with season of birth, and to find out whether this association differs by generation, gender or MS phenotype onset (Relapse-remitting and Primary progressive).

METHODS: Patients with MS born between 1901 and 1990 registered in the Oslo MS registry were included (n=1658). The control sample was composed of the live birth records in the same time period in Norway. A chi square test was used to compare the distributions of MS births over months and quarters versus controls. Patients were subdivided into 30-year cohorts, gender - and MS phenotype groups for separate analyses.

RESULTS: Only second quarter MS births during 1961-1990 were associated with an increased risk of MS (+24%, $p = 0.0009$). The increase in second quarter births derived entirely from RR-MS cases. There was an increase in second quarter RR-MS births during 1901-1930 (+26%, $p = 0.038$), and 1961-1990 (+27%, $p = 0.0009$) compared with the expected birth distribution. There was no increase in second quarter births during 1931-1960 (-2%, $p = 0.773$). There was no difference in this effect between genders.

CONCLUSION: This study confirms previous reports of increased MS births in spring, limited to the Relapse Remitting phenotype and to certain generations. This suggests that early developmental processes that are dependent on vitamin D can influence both MS susceptibility and phenotype.

2 Innledning

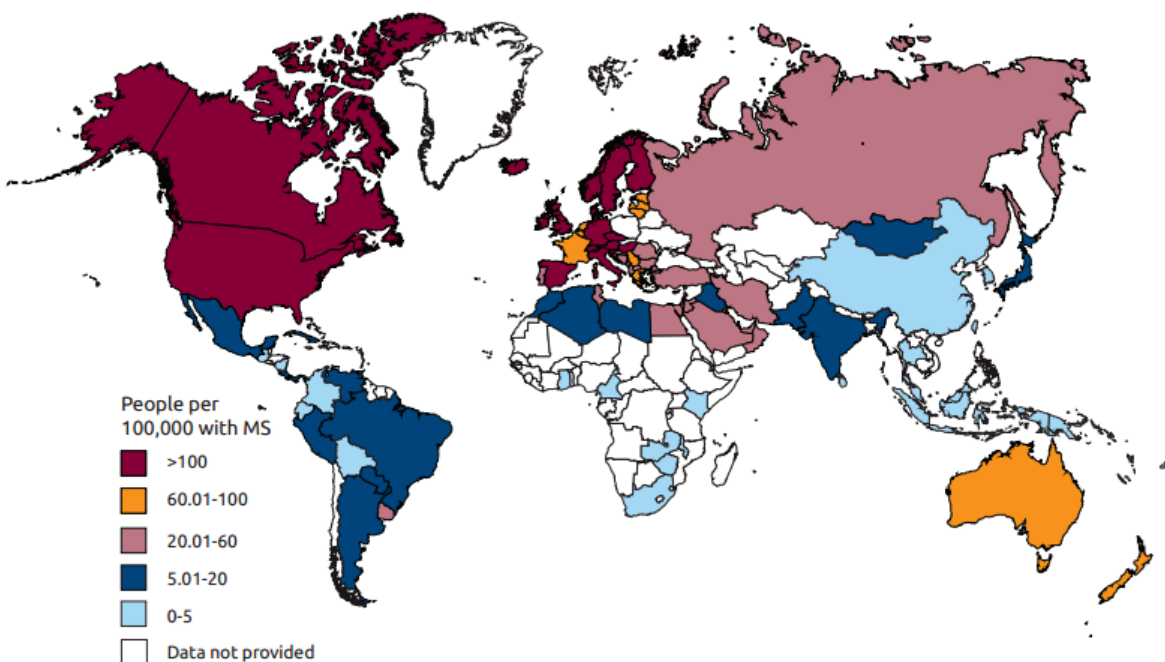
Multipel Sklerose (MS) er en kronisk, inflammatorisk, demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet. Sykdommen rammer først og fremst unge voksne i alderen 25-40 år (1) og kan føre til tidlig invaliditet med store konsekvenser for miljø og samfunn. Helseøkonomiske beregninger viser at de totale individuelle og samfunnsøkonomiske kostnader knyttet til sykdommen i Norge er på rundt 4 milliarder kroner per år (2). Derfor er det av stor interesse å avdekke mekanismene bak sykdomsutviklingen for å finne fram til potensielt forebyggende tiltak. Oppgaven innledes med en oversikt over utbredelsen av MS internasjonalt og nasjonalt. De ulike typene av MS som omtales i oppgaven blir definert. Deretter beskrives kjønnsfordelingen for sykdommen, og det gis en oppsummering av de hittil kjente etiologiske faktorene, med hovedvekt på forhold som er relevante for oppgavens tema. Metodedelen beskriver hvordan MS-populasjonen i Oslo ble identifisert og undersøkt. Oppgavens hoveddel består av presentasjon og diskusjon av resultatene av de utførte beregninger. Avslutningsvis følger en tentativ konklusjon.

2.1 Epidemiologi

2.1.1 Prevalens

Multipel Sklerose affiserer ca 2.3 millioner individer på verdensbasis (3). Sykdommen finnes i alle deler av verden, men prevalensen varierer betydelig (Figur 1). MS er vanligst i Nord-Amerika og Europa, med en prevalens på henholdsvis 140 og 108 per 100'000, og sjeldnest i Afrika sør for Sahara og Øst-Asia med 2.1 og 2.2 per 100'000. Prevalensen varierer også betydelig innad i regioner. For eksempel er den høyeste prevalensen i Europa 189 per 100'000 i Sverige, og den laveste er 22 per 100'000 i Albania. (3). En norsk samlestudie fra 2012, som så på epidemiologiske data fra 11 av 19 fylker, fant en prevalens på 165/100'000, og en insidens på 5.9/100'000 (4), noe som gjør Norge til et høyrisikoområde for sykdommen.

Figur 1: Multipel Sklerose-atlasen, basert på et samarbeid mellom verdens helseorganisasjon (WHO) og Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) ble gjort tilgjengelig i 2008, og oppdatert i 2013.



2.1.2 Kliniske typer

Det kliniske forløpet til MS beskrives med hovedtrekkene angrep (relapse), remisjoner (remission) og kronisk progresjon (progression). Man deler forløpet inn i 4 kategorier, hvor 85% av pasienter ved diagnosetidspunktet har Relapse-Remitting, eller RR-MS (3) som karakteriseres av angrep etterfulgt av komplette eller delvise remisjoner. Det er estimert at 80 % av disse før eller senere utvikler Secondary Progressive eller SP-MS (5), der pasientene har akkumulasjon av disabilitet uten eksaserbasjoner. PP-MS eller primær progressiv MS er definert som progressiv sykdom fra starten, uten remisjoner. Om lag 10 % har denne typen MS ved debut (3) og en ser at alderen ved debut er noe høyere i denne pasientgruppen enn hos de som debuterer med RR-MS (1), Kun 1 av 20 pasienter opplever både angrep og progresjon fra starten av sykdommen og er kategorisert som Progressive Relapsing eller PR-MS (3).

2.1.3 Kjønnratio

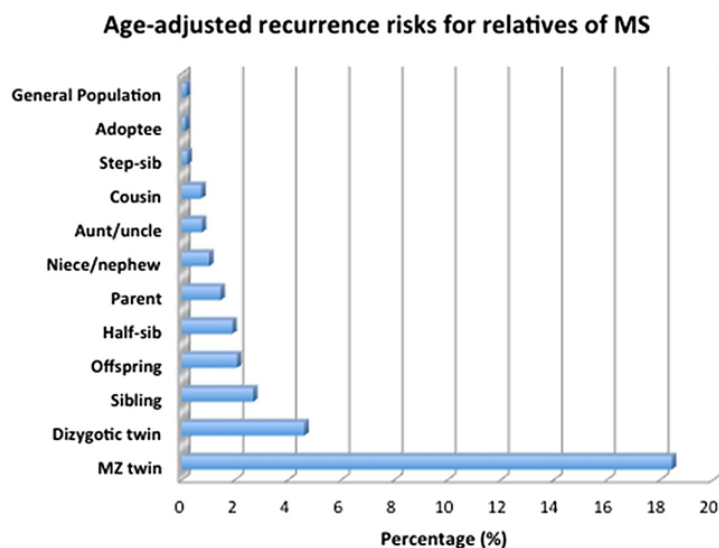
Som ved mange andre autoimmune sykdommer utgjør kvinnene den største andelen av pasientpopulasjonen. På verdensbasis er det dobbelt så mange kvinner som menn med diagnosen, men denne ratioen varierer betydelig mellom populasjoner fra 1,5 til 2,5 (3), og er lavere for PP-MS, enn hos RR-MS (1). De siste tiår har en sett en økning i kjønnratioen, noe som primært kommer av en økning i kvinnelige pasienter med RR-MS diagnosen (6). Også i Norge er denne økningen i kjønnratio funnet (7).

2.2 Etiologi

2.2.1 Genetikk

Holdepunkt for genetisk disposisjon for Multipel Sklerose er dokumentert gjennom økt risiko for sykdommen i familier hvor det allerede er MS pasienter (Figur 2) (9). Arvemønsteret indikerer at flere gener må være involvert og man har ansett gener assosiert til funksjon i immun- og sentralnervesystemet som viktige. Til nå er det vist en assosiasjon mellom økt risiko for MS og spesielle varianter av vevsforlikelighetsgener, immunreseptorgener, og CYP-gener (8).

Figur 2: Aldersjustert relativ risiko for multipel sklerose for alle slektsgrupper. Monozygot tvilling (18.44%), dizygot tvilling (4.61%), søsken (2.68%), barn (2.07%), halvsøsken (1.89%), forelder (1.45%), niese/nevø (1.02%), tante/onkel (0.75%), ste-søsken (0.20%), adoptiv-barn 0.13% og generell populasjon (0.16%) (9).



2.2.2 Miljøfaktorer

Betydningen av miljøfaktorer illustreres blant annet av migrasjonsstudier som har vist at flytting fra et område der MS er vanlig til et område sykdommen er sjelden vil gi redusert risiko hos unge migranter og hos deres barn. Motsatt vil flytting til et område med høyere MS prevalens gi økt risiko (10). Gjennomgått infeksjon med Epstein Barr virus er i flere studier assosiert til økt risiko for MS (11), det samme gjelder for røyking (12).

2.2.3 Breddegrader

Et annet tydelig spor av rollen til miljøfaktorer er funnet ved å undersøke risiko for MS ved ulike breddegrader. På den sørlige hemisfære finner man en gradient der MS risikoen øker jo lenger sør man kommer, og dette er sett tydeligst i Australia, der risikoen i tempererte Tasmania er syv ganger den i subtropiske Queensland (13). Studier med samsvarende resultater er også gjort i New Zealand (14) og Latin-Amerika (15). På den nordlige hemisfære finner man i de fleste land en omvendt gradient, der MS prevalensen øker hos populasjoner som bor lenger nord (16).

2.2.4 Sollys og vitamin D

Flere studier har konkludert med at regional UVB stråling er prediktivt for korresponderende MS prevalens (17, 18), samt at tidligere sollyseksposering hos barn- og ungdom er invers relatert til MS risiko (19). Dette kan forklare assosiasjonen mellom breddegrad og MS risiko, fordi økende distanse fra ekvator gir mindre soleksponering. Det er tenkt at vitamin D er mediator for denne sollyseffekten, da vitamin D-mangel også er vist å øke risiko for MS (20-22), samt at økt vitamin D inntak, og høye serumnivåer av vitamin D senker risikoen (21, 23). Ved mindre soleksponering vil dannelse av vitaminet i huden være redusert, og det kan lettere oppstå vitamin D mangel, om kosten ikke dekker behovet. Populasjoner ved høyere breddegrader er således mer utsatt for vitamin D mangel og har dermed høyere risiko for MS. Et sjeldent unntak fra fenomenet er Norge, der man har funnet et mer komplekst mønster med MS risiko som negativt korrelerer med nærhet til nærmeste fiskeområde, og medfølgende høyt fiskeinntak (24). Det er nylig vist at inntak av fet fisk er assosiert med nedsatt MS risiko (25), og det er trolig vitamin D som også her er mediator for effekten, da fet fisk som laks og ørret står for en stor andel av vitamin D inntaket i den norske kosten (24).

2.2.5 Fødselsmåned

En rekke studier har funnet variasjon i MS-risiko mellom populasjoner med ulike fødselsmåneder, fenomenet blir i engelsk akademisk litteratur kalt MOB-effekten (Month Of Birth effect). På den nordlige hemisfære er det høyest risiko i vårmåneder og lavere risiko i høstmåneder (26). Ulike land har ulike risikomåneder, men risikoforhøyelsen er sentrert i perioden april til juni, og risikoreduksjonen fra oktober til januar (Figur 3) (27). På den sørlige hemisfære finner man et speilende bilde, der MS-pasienter er født oftere enn forventet i høstmånedene november og desember, og sjeldnere enn forventet i vårmånedene mai og juni (28). Denne MOB-effekten er sterkere jo høyere breddegrader man undersøker den på, og cut-off punktet mellom der man starter å se effekten på den nordlige hemisfære er ved ca 52 breddegrad (26). Undersøkelser gjort i områder nærmere ekvator, som Israel (29) og Sicilia (30), har ikke funnet en assosiasjon mellom fødselsmåned og MS risiko.

I 2012 ble MOB-effekten hos MS pasienter undersøkt på landsbasis i Norge, hvor en fant økt risiko i april og mai, og mindre risiko i november og februar. Men det var stort sett pasienter i den nordlige delen av landet som bidro til effekten man så, og tallene var ikke signifikante i midtre og sørlige deler av Norge (31).

Det er hittil gjort få subanalyser av MOB-effekten. Noen få studier har postulert at fødselsmånedseffekten er konstant gjennom tid (32, 33), og at den er lik for begge kjønn (33). I en enkelt studie er det funnet at kun RR-MS individer bidrar til effekten (34). Det kan være interessant å gjøre flere undersøkelser av disse sammenhengene, for å verifisere og bygge opp under tidligere funn.

Figur 3: Fødselsmåned og risikoen for multipel sklerose (27).

Reference	Country	Patients	MS births	
			Excess	Reduced
<i>Northern hemisphere</i>				
Tromp 1977	Netherlands	2023	February, March	-
Shimura et al. 1987	Japan	213	June-October March, April, May,	-
Templer et al. 1992	Denmark	6276	June	All other months
Sadovnic and Yee 1994	Canada	2229	None	None
Wiberg and Templer 1994	Sweden	6393	March, May, July	-
Bharanidharan 1997	Hungary	42	April, October	-
Salemi et al. 2000	Sicily	965	None	None
Sotigu et al. 2006	Sardinia	810	Spring	Autumn
Willer et al. 2004	Pooled	42,045	May	November
Fernandes de Abreu et al. 2009	France	583	April	November
Bayes et al. 2009	Scotland	1309	April	Autumn December,
Salzer et al. 2010	Sweden	9361	June	January
Saastamoinen et al. 2011	Finland	8359	April	November
Givon et al. 2012	Israel	2264	None	None November,
Grytten-Torkildsen et al. 2012	Norway	6649	April, May	February
Guijarro-Castro et al. 2012	Spain	4927	June (northern parts)	-
<i>Southern hemisphere</i>				
Staples et al. 2010	Australia	1524	November, December	May, June

3 Metode

3.1 Case innhenting

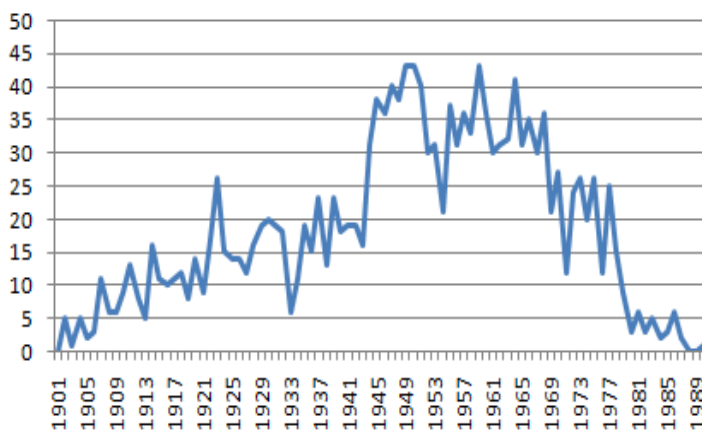
Et register for alle multipel sklerose pasienter som bor i Oslo ble etablert i 1990. Siden da har alle MS pasienter diagnostisert i sykehus og private neurologiske klinikker i Oslo blitt registrert prospektivt. Det har også blitt registrert pasienter retrospektivt ved å bruke data fra pasientregisteret i sykehus opprettet i 1972, og data fra MS rehabiliteringshjem og sykehjem. Bare pasienter med en definitiv MS ifølge Poserkriteriene, bosted i Oslo ved diagnosetidspunktet og fødselsår mellom 1901 og 1990 ble inkludert i oppgaven (35).

3.2 Kontrollpopulasjon

Kontrollpopulasjonen bestod av alle registrerte fødsler i Norge mellom 1901 og 1990. Deretter ble alle fødsler i år hvor det ikke var pasienter (1901, 1988 og 1989) ekskludert fra kontrollgruppen. Månedlige fødsler for de aktuelle årene ble hentet fra statistisk sentralbyrå i Norge (www.ssb.no).

Det var relativt færre MS-pasienter tidligere år (1901-1940) og senere år (1971-1990) i MS-populasjonen enn i kontrollpopulasjonen (Figur 4). Siden MOB-effekten kan være avhengig av fødselsår ble kontrollpopulasjonen justert slik at distribusjonen av fødsler per 30-årskohorte stemte forholdsmessig med kohortene i MS-populasjonen. Denne justeringen ble gjennomført ved å multiplisere med en korreksjonsfaktor for hver 30-årskohorte.

Figur 4: Antall MS caser per år mellom 1900-1990, n=1658.



3.3 Beregninger

Distribusjonen av MS fødsler per måned og kvartal ble sammenlagt, og for tre 30-års kohorter, sammenlignet med den korresponderende distribusjonen til kontrollpopulasjonen med kji-kvadrat test. Hver måned og kvartal ble analysert separat og sammenlignet med de andre 11 månedene og 3 kvartalene ved å bruke en 2x2 tabell for kji kvadrat testing. Signifikante p-verdier ble korrigert for multiple sammenligninger ved å bruke Bonferroni-korreksjon. Signifikansnivået ble satt til 0.05. Analysen av data ble utført i Microsoft Excel 2007.

4 Resultater

4.1 Fødselsmåned og 30 års kohorter

Totalt 1658 MS-caser ble identifisert fra registeret ifølge inklusjonskriteriene. Antallet MS-pasienter født i hver måned ble sammenlignet med kontrollpopulasjonen (Tabell 4.1). I tillegg ble MS-pasientene gruppert i 30 års kohorter fordelt etter fødselsår, og sammenlignet med tilsvarende fordelt kontrollpopulasjon.

Kvartal 1:

Januar: Det var en reduksjon av antall MS-caser i januar i periodene 1901-1930 (-34%, $p=0.066$) og 1961-1990 (-26%, $p=0.078$). Reduksjonen var ikke til stede i perioden 1931-1960 (+16%, $p=0.187$).

Februar: Det var en mindre andel MS-caser (6.94%) i forhold til standardpopulasjonen (7.93%). Dette utgjorde en reduksjon på -12% i forhold til forventet antall MS-caser ($p=0.135$). Reduksjonen av antall MS-caser i februar var mest prominent i perioden 1961-1990 (-28%, $p=0.070$), mindre synlig i perioden 1931-1960 (-9%, $p=0.451$), og ikke til stede i perioden 1901-1930 (+2%, $p=0.920$).

Kvartal 2:

April: Det var en økning i antall MS-caser i periodene 1901-1930 (+20%, $p=0.271$) og 1961-1990 (+16%, $p=0.231$). Denne økningen var ikke til stede i perioden 1931-1960 (-11%, $p=0.308$).

Mai: Det var en større andel MS-caser (10.19%) i forhold til standardpopulasjonen (9.12%). Dette utgjorde en økning på +12% i forhold til forventet antall MS-caser ($p=0.129$). Økningen av antall MS-caser i mai var signifikant i perioden 1961-1990 (+28%, $p=0.049$), men funnet var ikke signifikant etter korreksjon for multiple sammenligninger ($p=0.591$). Økningen var mindre synlig i perioden 1901-1930 (+9%, $p=0.618$) og i 1931-1960 (+3%, $p=0.768$).

Juni: Det var en signifikant økning i antall MS-caser i perioden 1961-1990 (+30%, $p=0.042$), men funnet var ikke signifikant etter korreksjon for multiple sammenligninger ($p=0.501$). Økningen var ikke til stede i periodene 1901-1930 (-6%, $p=0.760$) og 1931-1960 (-14%, $p=0.211$).

Kvartal 3 og 4:

Juli: Det var en reduksjon i antall MS-caser i periodene 1901-1930 (-29%, $p=0.249$) og 1961-1990 (-14%, $p=0.333$). Denne reduksjonen var ikke til stede i perioden 1931-1960 (+1%, $p=0.920$).

November: Det var en reduksjon i antall MS-caser i perioden 1901-1930 (-34%, $p=0.087$). Denne reduksjonen var ikke til stede i periodene 1931-1960 (+18%, $p=0.159$) og 1961-1990 (+0%, $p=0.975$).

Tabell 4.1: Observerte delt på forventede antall MS-caser per måned, for henholdsvis alle MS-casene og for casene fordelt på 30 års kohorter

Kvartal	Måned	Alle (n=1658)	1901-1930 (n=318)	1931-1960 (n=826)	1961-1990 (n=514)
		Obs/For (p)	Obs/For (p)	Obs/For (p)	Obs/For (p)
1	Januar	0.93 (0.383)	0.66 (0.066)	1.16 (0.187)	0.74 (0.078)
	Februar	0.88 (0.135)	1.02 (0.920)	0.91 (0.451)	0.72 (0.070)
	Mars	0.97 (0.663)	1.16 (0.375)	0.90 (0.343)	0.96 (0.787)
2	April	1.03 (0.671)	1.20 (0.271)	0.89 (0.308)	1.16 (0.231)
	Mai	1.12 (0.129)	1.09 (0.618)	1.03 (0.768)	1.28 (0.049)¹
	Juni	1.01 (0.920)	0.94 (0.760)	0.86 (0.211)	1.30 (0.042)²
3	Juli	0.91 (0.249)	0.71 (0.119)	1.01 (0.920)	0.86 (0.333)
	August	1.05 (0.538)	1.04 (0.823)	1.15 (0.204)	0.90 (0.508)
	September	0.97 (0.718)	1.20 (0.271)	0.95 (0.680)	0.85 (0.316)
4	Oktober	1.02 (0.807)	1.02 (0.906)	1.02 (0.869)	1.02 (0.879)
	November	1.02 (0.823)	0.66 (0.087)	1.18 (0.159)	1.00 (0.975)
	Desember	1.10 (0.258)	1.26 (0.217)	1.01 (0.956)	1.15 (0.324)

1. $p=0.591$ etter Bonferroni korreksjon for multiple sammenligninger

2. $p=0.501$ etter Bonferroni korreksjon for multiple sammenligninger

4.2 Fødselskvartal og 30-års kohorter.

I tabell 4.2 ble pasientene gruppert i 4 kvartaler, og videre inn 30-års kohorter basert på fødselsår.

Kvartal 1: Det var 8% færre MS-caser enn forventet i kvartal 1 ($p=0.074$). Reduksjonen var på -18% i perioden 1961-1990 ($p=0.016$), men funnet var ikke signifikant etter korreksjon for multiple sammenligninger ($p=0.063$). Det var ingen sikker reduksjon av MS-caser i periodene 1901-1930 (-5%, $p=0.593$) og 1931-1960 (-2%, $p=0.781$).

Kvartal 2: Det var 6% flere MS-caser enn forventet i kvartal 2 ($p=0.142$). Økningen var på +24% i perioden 1961-1990 ($p=0.0009$). Økningen var signifikant etter Bonferroni korreksjon ($p=0.003$). Det var ingen sikker økning av MS-caser i perioden 1901-1930 (+8%, $p=0.397$), og det var en ikke signifikant reduksjon av MS-caser i perioden 1931-1960 (-7%, $p=0.208$).

Kvartal 3 og 4: Det var ingen signifikante forandringer eller tydelige trender for kvartal 3 eller 4.

Tabell 4.2: Observert/forventet ratio for kvartal 1 (januar-mars), 2 (april-juni), 3 (juli-september) og 4 (oktober-desember).

kvartal	Alle (n=1658)		1901-1930 (n=318)		1931-1960 (n=826)		1961-1990 (n=514)	
	Obs/For	p	Obs/For	p	Obs/For	p	Obs/For	P
1	0,92	0,074	0,95	0,593	0,98	0,781	0,82	0,016¹
2	1,06	0,142	1,08	0,397	0,93	0,208	1,24	0,0009²
3	0,97	0,521	0,99	0,888	1,04	0,550	0,87	0,093
4	1,04	0,335	0,98	0,854	1,06	0,314	1,06	0,481

1. $p=0.063$ etter Bonferroni korreksjon for multiple sammenligninger

2. $p=0.003$ etter Bonferroni korreksjon for multiple sammenligninger

4.3 Fødselskvartal og klinisk fenotype.

Hos de inkluderte casene var klinisk fenotype registrert som Relapse Remitting (RR-MS), Secondary Progressive (SP-MS) eller Primary Progressive (PP-MS). SP-MS-casene debuterer som RR-MS, og ble derfor gruppert sammen med RR-MS casene. Klinisk fenotype kunne ikke bestemmes hos 165 av casene. Av casene med kjent type startet 1186 (79.4%) som RR-MS og 307 (20.6%) som PP-MS. Tabell 4.3 viser distribusjonen til PP- og RR-MS-pasientene og kontrollene over 4 kvartaler.

Kvartal 1: RR-MS-pasienter var signifikant sjeldnere født i kvartal 1 (22.77%) sammenlignet med kontrollene (25.29%) ($p = 0.046$). Til kontrast skilte ikke PP-MS-pasientene født i kvartal 1 (25.73%) seg fra kontrollene (25.29%) ($p=0.863$). Det var ingen signifikant forskjell mellom andelen pasienter født i kvartal 1 med RR-MS (22.77%) og PP-MS (25.73%) ($p= 0.274$).

Kvartal 2: RR-MS-casene var signifikant hyppigere født i kvartal 2 (30.19%) sammenlignet med kontrollene (26.84%) ($p=0.009$). PP-MS-casene var signifikant sjeldnere født i kvartal 2 (21.82%) sammenlignet med kontrollene ($p=0.047$). Det var en signifikant forskjell mellom andelen pasienter født i kvartal 2 med RR-MS (30.19%) og med PP-MS (21.82%) ($p=0.004$).

Tabell 4.3: Distribusjonen til PP- og RR-MS-pasientene og kontrollene over 4 kvartaler.

Sesonger	No (%) PPMS	No (%) RRMS	Kontroller (%)
1	79 (25.73)	270 (22.77)	1'291'641 (25.29)
2	67 (21.82)	358 (30.19)	1'370'577 (26.84)
3	86 (28.01)	275 (23.19)	1'272'725 (24.92)
4	75 (24.43)	283 (23.86)	1'172'082 (22.95)
tot	307 (100)	1186 (100)	5'107'025 (100)

4.4 Klinisk fenotype og 30-års kohorter.

Tabell 4.4a og 4.4b viser observert/ forventet ratio for RR-MS- og PP-MS-caser fordelt over 4 kvartaler i 30 års kohorter. Samlet er andelen RR-MS-fødsler 8/10, men den er lavere i perioden 1901-1930 (65,5%) øker i perioden 1931-1960 (76,5%) og er høyest i perioden 1961-1990 (92,8%).

RRMS

Kvartal 1: Det var 10% færre RR-MS-caser enn forventet i kvartal 1 ($p=0.045$), men funnet var ikke signifikant etter korreksjon for multiple sammenligninger ($p=0.182$). Reduksjonen var på -17% i perioden 1961-1990 ($p=0.039$), men dette funnet var heller ikke signifikant etter Bonferroni-korreksjon ($p=0.157$). Det var ingen sikker reduksjon av MS caser i periodene 1901-1930 (-12%, $p=0.355$) og 1931-1960 (-4%, $p=0.577$).

Kvartal 2: Det var 12% flere RR-MS-caser enn forventet i kvartal 2 ($p=0.009$). Funnet var signifikant etter korreksjon for multiple sammenligninger ($p=0.037$). Økningen var på 27% i perioden 1961-1990 ($p=0.0009$) også signifikant etter Bonferroni korreksjon ($p=0.0036$). Det var en økning på 26% i perioden 1901-1930 ($p=0.038$), ikke signifikant etter Bonferroni korreksjon ($p=0.153$). Det var ingen økning av RR-MS-caser i perioden 1931-1960 (-2%, $p=0.773$).

Kvartal 3 og 4: Det var ingen signifikante forandringer eller tydelige trender for kvartal 3 eller 4.

Tabell 4.4a: Observert/forventet ratio for RR-MS-caser i kvartal 1 (januar-mars), 2 (april-juni), 3 (juli-september) og 4 (oktober-desember).

kvartal	<u>Alle (n=1186)</u>		<u>1901-1930 (n=182)</u>		<u>1931-1960 (n=579)</u>		<u>1961-1990 (n=425)</u>	
	Obs/For	P	Obs/For	p	Obs/For	p	Obs/For	p
1	0,90	0,045¹	0,88	0,355	0,96	0,577	0,83	0,039⁴
2	1,12	0,009²	1,26	0,038³	0,98	0,773	1,27	0,0009⁵
3	0,93	0,168	0,89	0,408	1,00	0,956	0,85	0,069
4	1,04	0,455	0,95	0,725	1,06	0,794	1,04	0,614

1. $p=0.182$ etter Bonferroni korreksjon for multiple sammenligninger

2. $p=0.037$ etter Bonferroni korreksjon for multiple sammenligninger

3. $p=0.153$ etter Bonferroni korreksjon for multiple sammenligninger

4. $p=0.157$ etter Bonferroni korreksjon for multiple sammenligninger

5. $p=0.0036$ etter Bonferroni korreksjon for multiple sammenligninger

PPMS

Kvartal 1: Det var 1 % flere PP-MS-caser enn forventet i kvartal 1 ($p=0.858$). Det var 27% færre caser i perioden 1961-1990, men pga lite utvalg i perioden var funnet lite sikkert ($p=0.363$). Det var en usikker økning av caser i periodene 1901-1930 (+1%, $p=0.906$) og 1931-1960 (+6%, $p=0.622$).

Kvartal 2: Det var 19% færre PP-MS-caser enn forventet i kvartal 2 ($p=0.047$), men funnet var ikke signifikant etter korreksjon for multiple sammenligninger ($p=0.190$). Det var 25% flere MS-caser i perioden 1961-1990, men pga lite utvalg i perioden var funnet lite sikkert ($p=0.393$). Det var en usikker reduksjon i periodene 1901-1930 (-24%, $p=0.153$) og 1931-1960 (-23%, $p=0.057$).

Kvartal 3 og 4: Det var ingen signifikante forandringer eller tydelige trender for kvartal 3 eller 4.

Tabell 4.4b: Observert/forventet ratio for PP-MS-caser i kvartal 1 (januar-mars), 2 (april-juni), 3 (juli-september) og 4 (oktober-desember).

kvartal	Alle (n=307)		1901-1930 (n=96)		1931-1960 (n=178)		1961-1990 (n=33)	
	Obs/For	P	Obs/For	p	Obs/For	p	Obs/For	p
1	1.01	0,858	1,02	0,906	1,06	0,622	0,73	0,363
2	0.81	0,047¹	0,76	0,153	0,77	0,057	1,25	0,393
3	1.12	0,210	1,16	0,369	1,16	0,230	0,85	0,615
4	0.85	0,380	1,08	0,655	1,04	0,787	1,18	0,580

1. $p=0.190$ etter Bonferroni korreksjon for multiple sammenligninger

4.5 Fødselskvartal og kjønn

Av de inkluderte MS casene var det 1128 kvinner og 530 menn, som gav en kjønnsratio på 2.13. den er lavere i perioden 1901-1930 (1.5) øker i perioden 1931-1960 (2.0) og er høyest i perioden 1961-1990 (3.0). Gjennomsnittlig alder ved diagnose var 32.1 år for menn og 31.6 år for kvinner. Tabell 3.3a viser distribusjonen til kvinnelige og mannlige caser, samt kontrollene over 4 kvartal.

Kvartal 1: Det var lavere andel mannlige MS-caser i kvartal 1 (23.21%) enn hos kontrollene (26.84%) ($p=0.269$). Det var lignende lavere andel kvinnlige MS-caser i kvartal 1 (23.49%) enn hos kontrollene (26.84%) ($p=0.165$).

Kvartal 2: Det var høyere andel mannlige MS-caser i kvartal 2 (29.43%) enn hos kontrollene (25.29%) ($p=0.177$). Det var lignende høyere andel kvinnlige MS-caser i kvartal 2 (27.75%) enn hos kontrollene (25.29%) ($p=0.488$).

Kvartal 3 og 4: Det var ikke noen nevneverdige forskjeller mellom MS-caser og kontroller.

Kvartal 2/ kvartal 1 ratio: Fødselsratioen til mannlige- og kvinnlige caser og kontroller var henholdsvis 1.27, 1.18 og 1.06. Den største forskjellen i ratio var mellom mannlige caser og kontroller ($M=1.27$, $ktr=1.06$, $p=0.139$). Mellom kvinnlige caser og kontroller var forskjellen noe mindre ($K=1.18$, $ktr=1.06$, $p=0.199$). Ratioen for menn og kvinner var ikke signifikant forskjellig ($M=1.27$, $K=1.18$, $p=0.624$).

Tabell 4.5: Distribusjonen til kvinnlige- og mannlige pasienter og kontrollene over 4 kvartaler.

	No (%) Menn	No (%) Kvinner	Kontroller (%)
1	123 (23.21)	265 (23.49)	1'291'641 (25.29)
2	156 (29.43)	313 (27.75)	1'370'577 (26.84)
3	123 (23.21)	280 (24.82)	1'272'725 (24.92)
4	128 (24.15)	270 (23.94)	1'172'082 (22.95)
tot	530 (100)	1128 (100)	5'107'025 (100)

5 Diskusjon

5.1 MOB-effekten i Oslos MS-populasjon

Ved analyse av risikoen for Multipel Sklerose per enkeltmåned, ble risikoreduksjonen i februar tidligere sett av Grytten et al. på landsbasis (-12%) (31), funnet igjen i Osloområdet (-12%). Mens den største risikoøkningen man på landsbasis så i april (+11%), kom en måned senere i Oslo, det vil si i mai (+12%). Forskjellen her har liten konsekvens, da begge resultater stemmer med den generelle risikoøkningen i vårmånedene sett på den nordlige hemisfære (27). En risikoøkning i mai er tidligere funnet i Danmark (36), Canada og Storbritannia (33).

5.2 Mulig forklaring

I 2004 foreslo Willer et al. (33) at en økt risiko for MS relatert til fødselsmåned kunne reflektere den godt dokumenterte sesongavhengige vitamin D-mangel hos kvinner (37). I dyrestudier er det vist at vitamin D-mangel hos gravide mødre gir økt sjanse for autoimmun encephalomyelitt, en museversjon av MS, hos barna (38). Både maternal soleksponering (28) og vitamin D-inntak under graviditet (39) er invers relatert til risikoen for Multipel Sklerose hos barnet. Hvis økningen av MS hos de født i vårmånedene er relatert til maternal vitamin D-mangel, peker dette på kritiske tidspunkter i den intrauterine perioden eller veldig tidlig i livet. Vitamin D-konsentrasjonen er vurdert som viktig for utviklingen av immunsystemet, og dyrestudier har vist at vitamin D-mangel under gestasjonsperioden gir utviklingsfeil i sentralnervesystemet (40). Fordi de mørkeste månedene gjennom året er oktober til februar, og risikoøkningen er for de født i mai, kan det tenkes at den kritiske perioden i graviditeten, der en lav vitamin D-konsentrasjon er avgjørende, er i andre- og starten av tredje trimester. I Oslo er det funnet en vitamin D-mangel hos 35% av norske fødende (41). Selv om studien hadde lite utvalg, og det ikke var spesifisert hvilken del av året undersøkelsen ble utført i, viser den at vitamin D-mangel hos norske gravide er en aktuell problemstilling, og kan muligens være med å forklare en høy forekomst av MS i Norge, dersom MS-risiko viser seg å være avhengig av maternal vitamin D-mangel. En prospektiv undersøkelse av vitamin D-konsentrasjon hos gravide gjennom svangerskapet, og etterfølgende MS-risiko hos barna, trengs for å avklare dette. En studie av nytten av supplement med vitamin D under graviditeten vil også være nyttig.

5.3 MOB-effekten er ikke konstant

For å undersøke om MOB-effekten er et moderne fenomen, har større studier i Finland (32) og Canada (33) undersøkt effekten i 10-årskohorter, men de har konkludert med at MOB-effekten er konstant gjennom tid. MS-populasjonen i Oslo ble, på grunn av et mindre pasientutvalg, undersøkt i 30-års kohorter, og det var en signifikant variasjon i effekten fra den ene MS-generasjon til den neste. Effekten var særlig prominent etter 1960, der man så en sterk økning i MS-caser i både mai og juni, samt en mindre økning i april. Disse månedene utgjorde samlet en betydelig økning av MS-caser i kvartal 2 på 24%. Før 1931 var det en usikker mindre økning i mars april og mai, mens effekten var helt fraværende i perioden 1931-1960. Også for lavrisikomånedene så man lignende trekk, der effekten var sterkere i januar og februar etter 1960, og mindre prominent før. En slik variasjon av MOB-effekten gjennom tid er hittil ikke observert i andre områder, og kan derfor komme av spesielle miljømessige eller kulturelle forhold i Oslo eller Norge i tidsrommene der man ser en mindre fremtredende effekt.

For å finne mulige forklaringer på hvorfor MOB-effekten ble så prominent i perioden 1961-1990, mens den var helt fraværende i de tretti foregående årene, er det nærliggende å se på faktorer som kan ha påvirket vitamin-D status hos gravide denne perioden. Oslos befolkning hadde i etterkrigstiden en økende levestandard med flere materielle goder og tekniske hjelpemidler som kan ha ført til redusert solesponering hos gravide. Etter den offisielle åpningen av fjernsynet i 1960 (42) har aktiviteter ute i sola veket for innendørs tv titting, særlig i vinterhalvåret. Samme året ble rasjonering av personbilen opphevet og bil ble allemannseie (43). Bussen hadde sin gullalder i slutten av 50- og i 60- årene (44), T-banen åpnet i 1966 (45), og gradvis mer transport skjedde under tak. Det er også verdt å nevne kvinnens inntog i det norske arbeidsmarkedet på 1960- og særlig 70- og 80-tallet, hovedsakelig i tertiær-næringen (46) med innendørs jobber. En annen mulig forklaring kan være et redusert vitamin D inntak gjennom kosten etter 1960. Da sildebestanden sank kraftig på 1960- tallet, og silda ble fredet i 1972 pga overbeskatning (47), ble en av de viktigste kildene til vitamin D i norsk kost betydelig redusert fram til sent på 80-tallet. På den annen side ble det påbudt å tilsette vitamin D til margarin fra 1950 (48), som deretter ble en viktig kilde til vitaminet.

5.4 MOB-effekten er avhengig av klinisk fenotype

En vet lite om hva som differensierer risikofaktorer for de to ulike typene MS-debut, unntakene er kjønn og debutalder (49). I 2007 fant Sadovnic et al. (34) en MOB-effekt hos individer med RR-MS, men ikke hos de med PP-MS, som rettet mer lys mot forskjellen i mekanismene bak de to typene. Denne sammenhengen er ikke undersøkt hos andre populasjoner enn den canadiske. I pasientmaterialet fra Oslo var den samlede senkningen av MS-caser i 1. kvartal, samt økningen i 2. kvartal utelukkende representert av RR-MS-pasienter. Etter eksklusjon av PP-MS-casene, som utgjorde omtrent en tredel av casene i 1901-1930, ble det tydeliggjort en økning av RR-MS-casene i kvartal 2 på 26%, en økning nesten like prominent som økningen i 1961-1990 på 27%. I perioden 1931-1960 uteble fortsatt denne økningen i kvartal 2 (-2%), noe som videre understreker et hittil ukjent fenomen.

Selv om RR-MS tydelig står for MOB-effekten sett i Oslos MS-populasjon var det likevel etter 1960 en senkning av PP-MS caser i kvartal 1 (-27%) som var mer prominent enn senkningen av RR-MS-casene (-17%), samt en økning av PP-MS i kvartal 2 (+25%) nesten like stor som for RR-MS-casene

(+27%). På grunn av et lite utvalg er det begrenset hvor mye betydning en skal legge i dette funnet, men før en har gjort liknende undersøkelser i området med større utvalg kan en MOB-effekt etter 1960 ikke utelukkes for pasienter med PP-MS.

5.5 MOB-effekten og kjønn

Det ble ikke observert noen forskjell i MOB effekten mellom kjønn, noe som samsvarer med observasjoner gjort i andre land (33).

6 Konklusjon

Risiko for multipel sklerose avhenger av fødselssesong, og øker ved fødsel i andre kvartal for Oslos populasjon. Risikoøkningen gjelder kun for fenotypen RR-MS. Dette peker i retning av at tidlige utviklingsprosesser, som avhenger av vitamin D, kan påvirke både MS mottagelighet og fenotype. I Oslo ses det en tydelig variasjon i MOB-effekten gjennom tid, et hittil ukjent fenomen. Det kunne vært interessant å undersøke hvorvidt denne variasjonen er gjeldende for hele Norge, eller om funnet begrenser seg til Oslo.

7 Referanser

1. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain : a journal of neurology*. 2006 Mar;129(Pt 3):606-16. PubMed PMID: 16415308.
2. Myhr KM, Nyland HI, Bø, L. Multipel sklerose. In: Gjerstad L, editor. *Nevrologi og nevrokirurgi fra barn til voksen*. 5th ed. Oslo: Forlaget Vett & Viten; 2010.
3. Federation MSI. "Atlas of MS Database". Accessed 02.10.2013 . <http://www.atlasofms.org/>
4. Midgard R. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum*. 2012 (195):36-42. PubMed PMID: 23278655.
5. Setting new standards in multiple sclerosis care and research. *Lancet neurology*. 2012 Oct;11(10):835. PubMed PMID: 22995684.
6. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet neurology*. 2010 May;9(5):520-32. PubMed PMID: 20398859.
7. Kampman MT, Aarseth JH, Grytten N, Benjaminsen E, Celius EG, Dahl OP, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in persons born from 1930 to 1979 and its relation to latitude in Norway. *Journal of neurology*. 2013 Jun;260(6):1481-8. PubMed PMID: 23292231.
8. Lin R, Charlesworth J, van der Mei I, Taylor BV. The genetics of multiple sclerosis. *Practical neurology*. 2012 Oct;12(5):279-88. PubMed PMID: 22976058.
9. O'Gorman C, Lin R, Stankovich J, Broadley SA. Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data. *Neuroepidemiology*. 2013;40(1):1-12. PubMed PMID: 23075677.
10. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet neurology*. 2008 Mar;7(3):268-77. PubMed PMID: 18275928.
11. Almohmeed YH, Avenell A, Aucott L, Vickers MA. Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein Barr virus and multiple sclerosis. *PloS one*. 2013;8(4):e61110. PubMed PMID: 23585874. Pubmed Central PMCID: 3621759.
12. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PloS one*. 2011;6(1):e16149. PubMed PMID: 21249154. Pubmed Central PMCID: 3020969.

13. McLeod JG, Hammond SR, Hallpike JF. Epidemiology of multiple sclerosis in Australia. With NSW and SA survey results. *The Medical journal of Australia*. 1994 Feb 7;160(3):117-22. PubMed PMID: 8295576.
14. Fawcett J, Skegg DC. Geographic distribution of MS in New Zealand: evidence from hospital admissions and deaths. *Neurology*. 1988 Mar;38(3):416-8. PubMed PMID: 3347347.
15. Risco J, Maldonado H, Luna L, Osada J, Ruiz P, Juarez A, et al. Latitudinal prevalence gradient of multiple sclerosis in Latin America. *Multiple sclerosis*. 2011 Sep;17(9):1055-9. PubMed PMID: 21551216.
16. Simpson S, Jr., Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011 Oct;82(10):1132-41. PubMed PMID: 21478203.
17. Orton SM, Wald L, Confavreux C, Vukusic S, Krohn JP, Ramagopalan SV, et al. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology*. 2011 Feb 1;76(5):425-31. PubMed PMID: 21282589. Pubmed Central PMCID: 3034408.
18. Ramagopalan SV, Handel AE, Giovannoni G, Rutherford Siegel S, Ebers GC, Chaplin G. Relationship of UV exposure to prevalence of multiple sclerosis in England. *Neurology*. 2011 Apr 19;76(16):1410-4. PubMed PMID: 21502600. Pubmed Central PMCID: 3087404.
19. van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor BV, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *Bmj*. 2003 Aug 9;327(7410):316. PubMed PMID: 12907484. Pubmed Central PMCID: 169645.
20. Loneragan R, Kinsella K, Fitzpatrick P, Brady J, Murray B, Dunne C, et al. Multiple sclerosis prevalence in Ireland: relationship to vitamin D status and HLA genotype. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011 Mar;82(3):317-22. PubMed PMID: 21248317.
21. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006 Dec 20;296(23):2832-8. PubMed PMID: 17179460.
22. Pandit L, Ramagopalan SV, Malli C, D'Cunha A, Kunder R, Shetty R. Association of vitamin D and multiple sclerosis in India. *Multiple sclerosis*. 2013 Oct;19(12):1592-6. PubMed PMID: 23519972.
23. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004 Jan 13;62(1):60-5. PubMed PMID: 14718698.
24. Kampman MT, Brustad M. Vitamin D: a candidate for the environmental effect in multiple sclerosis - observations from Norway. *Neuroepidemiology*. 2008;30(3):140-6. PubMed PMID: 18382112.
25. Baarnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2013 Oct 24. PubMed PMID: 24158977.
26. Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013 Apr;84(4):427-32. PubMed PMID: 23152637.
27. Torkildsen O, Grytten N, Aarseth J, Myhr KM, Kampman MT. Month of birth as a risk factor for multiple sclerosis: an update. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum*. 2012 (195):58-62. PubMed PMID: 23278658.
28. Staples J, Ponsonby AL, Lim L. Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis. *Bmj*. 2010;340:c1640. PubMed PMID: 21030361. Pubmed Central PMCID: 2862149.
29. Givon U, Zeilig G, Dolev M, Achiron A. The month of birth and the incidence of multiple sclerosis in the Israeli population. *Neuroepidemiology*. 2012;38(1):64-8. PubMed PMID: 22237026.
30. Salemi G, Ragonese P, Aridon P, Reggio A, Nicoletti A, Buffa D, et al. Is season of birth associated with multiple sclerosis? *Acta neurologica Scandinavica*. 2000 Jun;101(6):381-3. PubMed PMID: 10877153.

31. Grytten N, Torkildsen O, Aarseth JH, Benjaminsen E, Celius EG, Dahl OP, et al. Month of birth as a latitude-dependent risk factor for multiple sclerosis in Norway. *Multiple sclerosis*. 2012 Dec 20. PubMed PMID: 23257620.
32. Saastamoinen KP, Auvinen MK, Tienari PJ. Month of birth is associated with multiple sclerosis but not with HLA-DR15 in Finland. *Multiple sclerosis*. 2012 May;18(5):563-8. PubMed PMID: 22041092.
33. Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC, et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *Bmj*. 2005 Jan 15;330(7483):120. PubMed PMID: 15585537. Pubmed Central PMCID: 544426.
34. Sadovnick AD, Duquette P, Herrera B, Yee IM, Ebers GC. A timing-of-birth effect on multiple sclerosis clinical phenotype. *Neurology*. 2007 Jul 3;69(1):60-2. PubMed PMID: 17606881.
35. Smestad C, Sandvik L, Holmoy T, Harbo HF, Celius EG. Marked differences in prevalence of multiple sclerosis between ethnic groups in Oslo, Norway. *Journal of neurology*. 2008 Jan;255(1):49-55. PubMed PMID: 18080855.
36. Templer DI, Trent NH, Spencer DA, Trent A, Corgiat MD, Mortensen PB, et al. Season of birth in multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*. 1992 Feb;85(2):107-9. PubMed PMID: 1574983.
37. Vieth R, Cole DE, Hawker GA, Trang HM, Rubin LA. Wintertime vitamin D insufficiency is common in young Canadian women, and their vitamin D intake does not prevent it. *European journal of clinical nutrition*. 2001 Dec;55(12):1091-7. PubMed PMID: 11781676.
38. Fernandes de Abreu DA, Landel V, Feron F. Seasonal, gestational and postnatal influences on multiple sclerosis: the beneficial role of a vitamin D supplementation during early life. *Journal of the neurological sciences*. 2011 Dec 15;311(1-2):64-8. PubMed PMID: 21930286.
39. Mirzaei F, Michels KB, Munger K, O'Reilly E, Chitnis T, Forman MR, et al. Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Annals of neurology*. 2011 Jul;70(1):30-40. PubMed PMID: 21786297. Pubmed Central PMCID: 3205990.
40. Cui X, McGrath JJ, Burne TH, Mackay-Sim A, Eyles DW. Maternal vitamin D depletion alters neurogenesis in the developing rat brain. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*. 2007 Jun;25(4):227-32. PubMed PMID: 17467223.
41. Brunvand L, Haug E. Vitamin D deficiency amongst Pakistani women in Oslo. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1993 May;72(4):264-8. PubMed PMID: 8389512.
42. Fordal, Jon Annar. "Fjernsynets historie" [Internet]. NRK: 22.04.2009 [06.08.2012, 20.02.2014] Available from: <http://www.nrk.no/informasjon/fakta/1.6512060>
43. Monsrud, Jan. Bilen ble allemannseie i 1960 [Internet]. Statistisk Sentralbyrå; 04.08. 1999 [04.08.1999, 20.02.2014] Available from: <http://www.ssb.no/transport-og-reiseliv/artikler-og-publikasjoner/bilen-ble-allemannseie-i-1960>
44. Losnegård G. Norsk Rutebilhistorie. 1st ed. Norge og Norden: Skald; 2008.
45. Ruter. Sporveishistorie i Oslo fra 1875 til 2011 [Internet]. Ruter; 25.06.2012 [12.02.2013, 20.02.2014] Available from: <https://ruter.no/verdt-a-vite/kultur-og-historie/sporveishistorie/>
46. Regjeringen. Kvinner og menn i arbeidslivet [Internet]. Regjeringen; 2008 [2008, 20.02.2014] Available from: <http://www.regjeringen.no/en/dep/bld/dok/nouer/2008/nou-2008-6/4.html?id=501098>
47. Hallenstvedt, Abraham. Fiske og Fangst i Norge [Internet] Store norske leksikon; 14.02.2009 [07.06.2013, 20.02.2014] Available from: http://snl.no/Fiske_og_fangst_i_Norge
48. Hovig, Ingrid Espelid. Margarin [Internet]. Store norske leksikon; 14.02.2009 [14.02.2009, 20.02.2014] Available from: <http://snl.no/margarin>
49. Bulman DE, Sadovnick AD, Ebers GC. Age of onset in siblings concordant for multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 1991 Apr;114 (Pt 2):937-50. PubMed PMID: 2043958.

